

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

A 10-metoxi-dezpirrólo-reszerpin és sztereo-
izomerjeinek szintézise

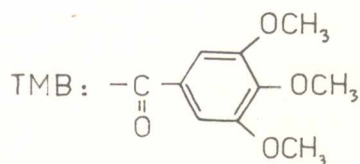
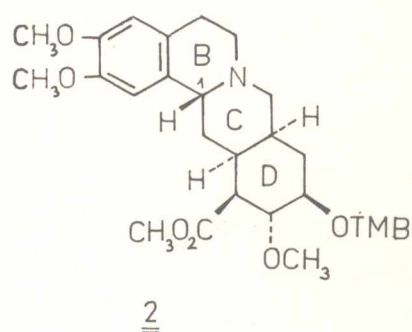
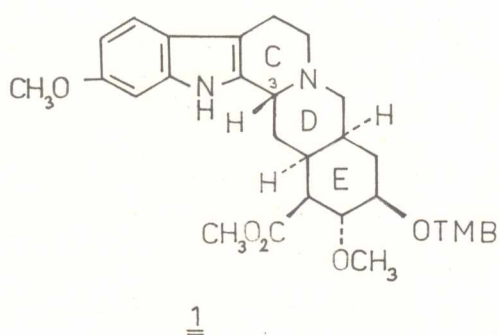
Szabó Lajos

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszék

1976

I. Az értekezés előzményei és tudományos célkitűzése

A gyógyászati szempontból igen jelentős reszerpin (1) szintézisét Woodward és munkatársai 1958-ban tették közzé. Ezután világszerte széleskörű kutatás indult meg új, biológiailag aktív reszerpin-analagonok előállítására. E szintézisek közös jellemvonása, hogy kivétel nélkül a Woodward-szintézis alapelvét követik és a konvergens szintézisutnak megfelelően külön előállítják az öt királis centrumot tartalmazó E-gyűrűt, amit azután a megfelelő amin-komponenssel kapcsolnak. A fenil-etil-aminokkal végzett kapcsolás eredményeként állította elő Muller és Allais 1960-ban, majd Protiva és munkatársai 1961-ben a 10-metoxi-dezpirrulo-reszerpint (2) és más, az aromás gyűrűben különböző helyettesítőket viselő származékait, amelyek között farmakológiai szempontból is érdekes vegyületeket találtak.



A Woodward-féle alapelvet követő szintézisutak - tekintettel az előre megkonstruált D- ill. E gyűrűre - nem teszik lehetővé a reszerpin sztereoizomerjeinek közvetlen előállítását, valamint a farmakológiailag kevésbé vizsgált pszeudo-reszerpin-analogonok szintézisét.

Jelen értekezésben ismertetett vizsgálatok azzal a célkitűzéssel indultak, hogy új, általánosan alkalmazható lineáris szintézist dolgozzunk ki a dezpirrolo-reszerpin-származékok előállítására, amely lehetővé teszi eddig ismeretlen sztereoizomerek, valamint a pszeudo-reszerpin-származékok előállítását is. Az új irányból történő közelítés lehetőséget adott eddig ismeretlen sztereokémiai összefüggések felderítésére, valamint a berbán-vázrendszer kémiai és fizikai sajátságainak, reakciókészségének és stabilitás-viszonyainak vizsgálatára.

Természetesen az új megközelítés folytán lehetőségünk nyílt eddig nem vizsgált intermedierek farmakológiai hatásának tanulmányozására is, amelyet a Chinoi Gyógyszergyár Farmakológiai és Toxikológiai Osztályával közösen végeztünk.

A Budapesti Műszaki Egyetemen működő Alkaloidkémiai Kutató Csoport Szántay akadémikus irányításával nemzetközileg is elismert sikereket ért el a gyógyászati szempontból is jelentős alkaloidok szintézise területén. Ezek között szerepelnek olyan bonyolult szerkezetű vegyületek, mint az emetin, a korinantein, az öt aszimmetriacentrumot tartalmazó johimbin-alkaloidok stb. A Kutató Csoport sok esetben figyelembe vette az ipar érdekeit és pl. az emetin, valamint a vinkamin előállítására iparilag is megvalósít-

ható totálszintézist dolgozott ki.

E komplex kutatás, valamint a Kutató Csoport által közösen elért eredmények felhasználása tette lehetővé, hogy a hat aszimmetriacentrumot tartalmazó reszerpin-analogonok szintézisét megvalósíthassuk.

II. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

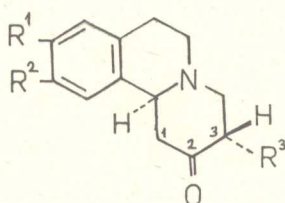
Preparatív munkánk során egyaránt alkalmaztuk a makro-, félmikro- és mikromódszereket. Az öt ill. hat aszimmetriacentrumot tartalmazó sztereoizomerek elválasztását legtöbb esetben preparatív rétegekromatográfia és oszlopkromatográfia segítségével végeztük. Különös gondot kellett fordítani az egyes vegyületek esetében viszonylag könnyen végbemenő epimerizációra, valamint a bázis és sav nyomok hatására lejátszódó intra- és intermolekuláris átalakulásokra. Tekintettel a vegyületeinkben megtalálható nagyszámu aszimmetriacentrumra arra kellett törekedni, hogy a kívánt sztereoizomert a maximális sztereoszelektivitással tudjuk előállítani.

Az általunk előállított új vegyületek szerkezetbizonyítására a legmodernebb fizikai módszereket (300 MHz-es NMR, MS, IR, UV) használtuk, de legtöbb esetben igyekeztünk ezek mellé preparatív és szintetikus bizonyítékokat is szerezni. ~~Szintézisutunk végtermékeit Protiva professzor által rendelkezésre bocsájtott, független úton előállított mintákkal hasonlítottuk össze (Op., VRK, IR, MS, NMR).~~

III. Az értekezés új tudományos eredményei

1. Dimetoxi-dezpirrolo-johimbin sztereoizomerek szintézise

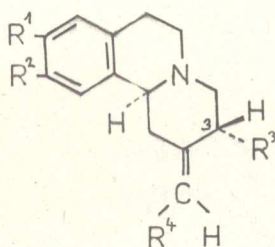
1.1. A berbánváz "potenciális alkaloidok" szintézisének kiindulási anyagát képező 3a-e benzo[a]kinolizidin származékokat a megfelelő 3,4-dihidro-izokinolinból háromféle módon is előállítottuk.



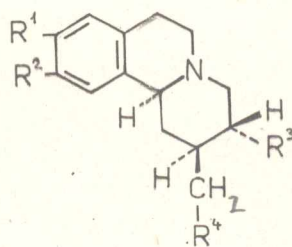
3

<u>3</u>	R ¹	R ²	R ³
a	OCH ₃	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ CH ₃
b	OCH ₃	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -CN
c	-OCH ₂ O-		-(CH ₂) ₂ -CN
d	-OCH ₂ O-		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ CH ₃
e	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CN

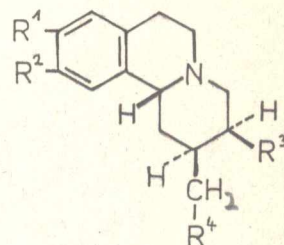
1.2. Kimutattuk, hogy a 3a-d ketonok Wittig-reakcióban, alkoximetilén-trifenil-foszfóránokkal reagáltatva a 3-as szénatomon ekvatoriális, α-szubsztituenst viselő termékekké (4a-e) alakulnak.



4



5

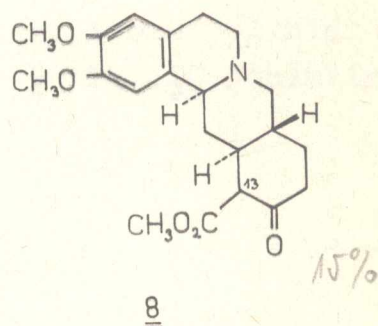
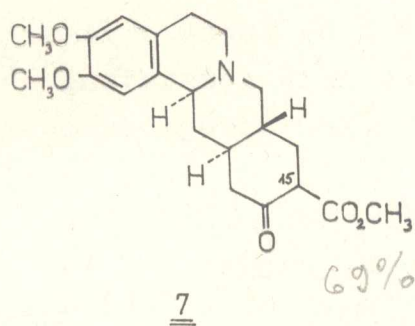


6

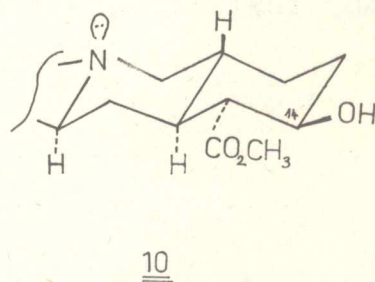
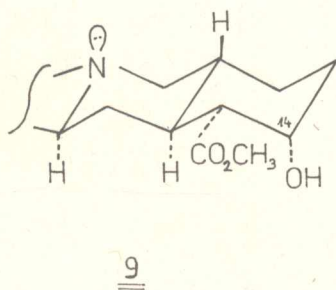
<u>4-6</u>	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	OCH ₃	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ CH ₃	-CO ₂ CH ₃
b	OCH ₃	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -CN	-CO ₂ CH ₃
c	OCH ₃	OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ CH ₃	-CN
d	-OCH ₂ O-		-(CH ₂) ₂ -CO ₂ CH ₃	-CO ₂ CH ₃
e	-OCH ₂ O-		-(CH ₂) ₂ -CN	-CO ₂ CH ₃

A 4a-e telítetlen vegyületek katalitikus hidrogénezésekor főtermékként a normál-sorba tartozó 5a-e telített származékokká alakíthatók kevés, az epiallo-sorba tartozó 6a-e képződése mellett. Ez utóbbi vegyületek mennyisége nagymértékben függ az R⁴-szubsztituenstől.

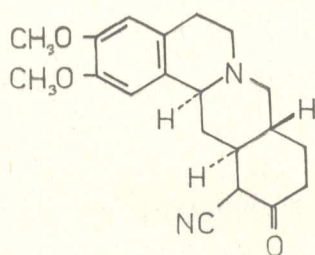
1.3. Az 5a diészter a Dieckmann-kondenzáció körülményei között két strukturizomer (7 és 8) keverékét adja.



A 8 ketoészternek nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal végrehajtott redukciója a 10,11-dimetoxi-dez-pirrolo-johimbinhez (9) és a 10,11-dimetoxi-dez-pirrolo- β -johimbinhez (10) vezetett.



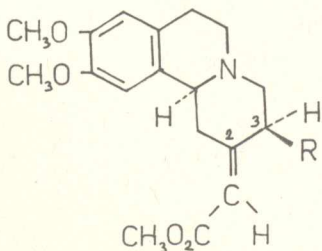
- 1.4. Sikertült megvalósítani a normál-berbánváz alternatív felépítését az 5c nitrilészter Dieckmann-kondenzációjával. A reakcióban képződő 11 ketonitril nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal végrehajtott redukciójakor keletkező sztereoizomer alkoholok sztereokémiáját tisztáztuk és a megfelelő izomerből hidrolízis és észterezés után szintén 9 ill. 10 johimbin-analogonokhoz jutottunk.



(76%)

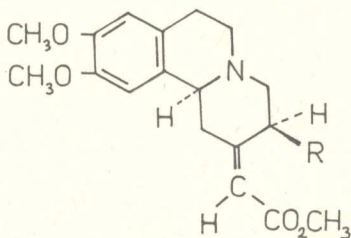
11

- 1.5. Az allo-berbán vázrendszer kiépítése céljából a 3b ketonitrilt foszfonecetsavészterrel reagáltattuk, amikor az alkalmazott bázis hatására a 3-as szén-atom epimerizációja is végbement. A reakcióban nyerhető telítetlen izomerek (12 - 14a,b, 4b) térszerkezetét, a kettős kötés geometriáját fizikai (NMR) és kémiai módszerekkel bizonyítottuk



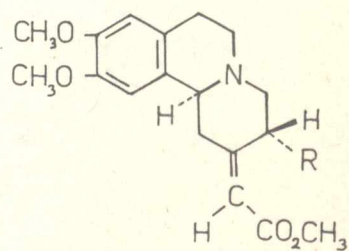
E

12



Z

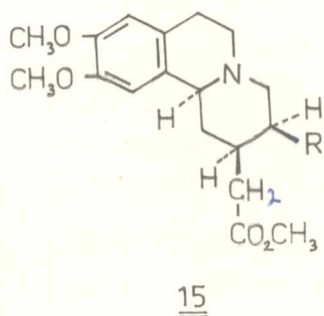
13



Z

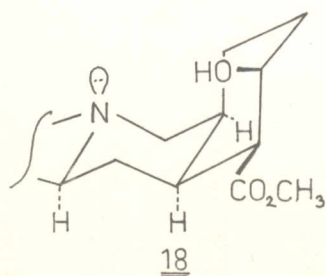
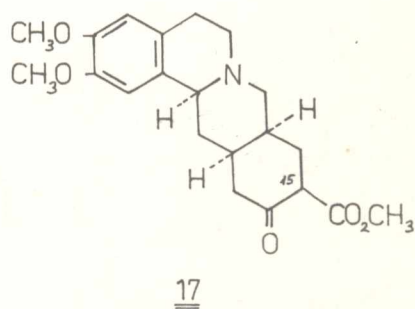
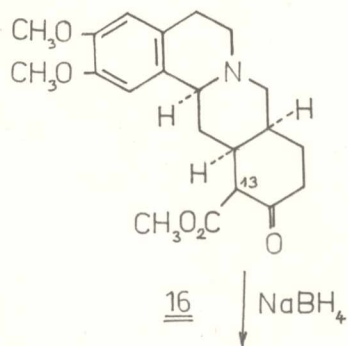
14

(≈ 1%)



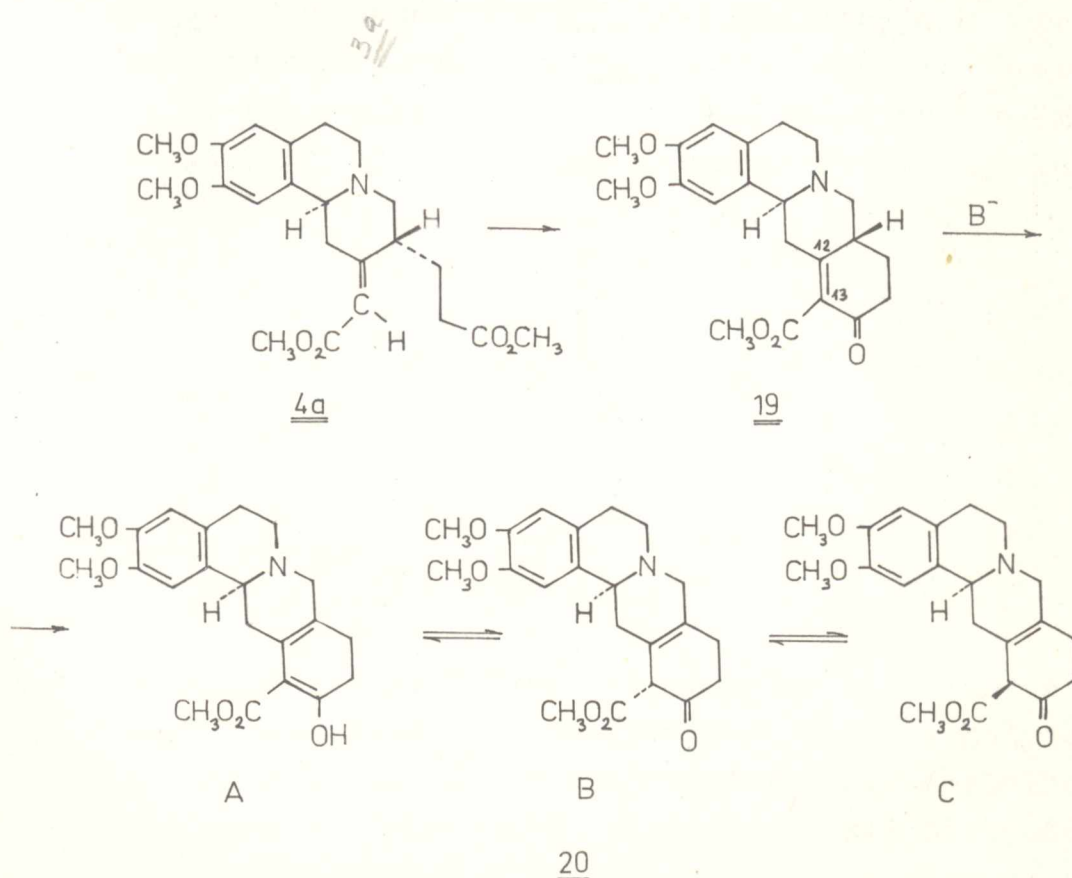
<u>12-15</u>	R
a	$-(CH_2)_2-CN$
b	$-(CH_2)_2-CO_2CH_3$

1.6. A 12b és 13b vegyületek katalitikus hidrogénezésekor képződő 15b diészter Dieckmann-gyűrűzárása 16 és 17 szerkezeti izomerek közel 1:1 arányu elegyét szolgáltatatta. Ezek közül a reszerpin-analagonok előállítására csak a 16 izomer jöhetett számításba. Ez utóbbi vegyület (16) ketocsoportjának redukciójával sikerült a 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-14-epi- α -johimbint (18) előállítani.

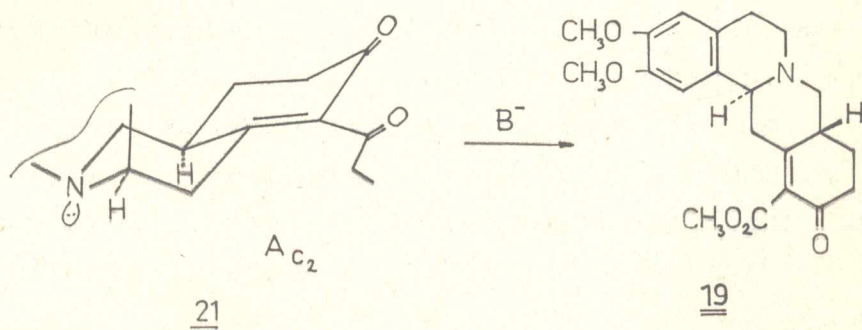


2. A dezpirrolo-johimbinonok regiospecifikus szintézise

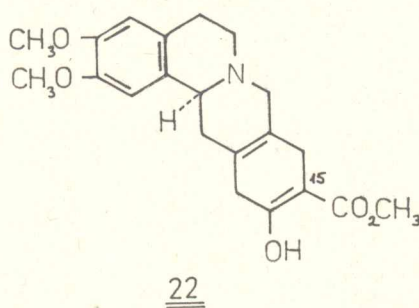
2.1. Sikerült bizonyítani, hogy a 2-es szénatomon telítetlen oldalláncot tartalmazó vegyes észterek (4a, 12 - 14b) Dieckmann-kondenzációja regio- és sztereoszelektív folyamat, amelynek irányát és a keletkező termék szerkezetét a kiindulási vegyület geometriai és egyéb sztereokémiai tényezői határozzák meg. Kimutattuk, hogy a 4a (E)-izomerből Dieckmann-gyűrűzárás feltételei között jó kitermeléssel juthatunk 19 berbenon származékhoz, amelynek 12,13-helyzetű kettős kötése bázisok hatására a 12,17-gyűrűanellációba vándorol (20). A 20-A-C hármas egyensúlyi rendszer tautomeria viszonyait NMR és IR spektroszkópia segítségével tisztáztuk.



A szintén (E)-geometriájú 12b izomer gyűrűzárása 21 terméket adta, amelynek A_{C_2} -konformációját bizonyítottuk és kimutattuk, hogy² ez utóbbi anyag könnyen izomerizálódik a termodinamikailag stabilabb 19 vegyületté.



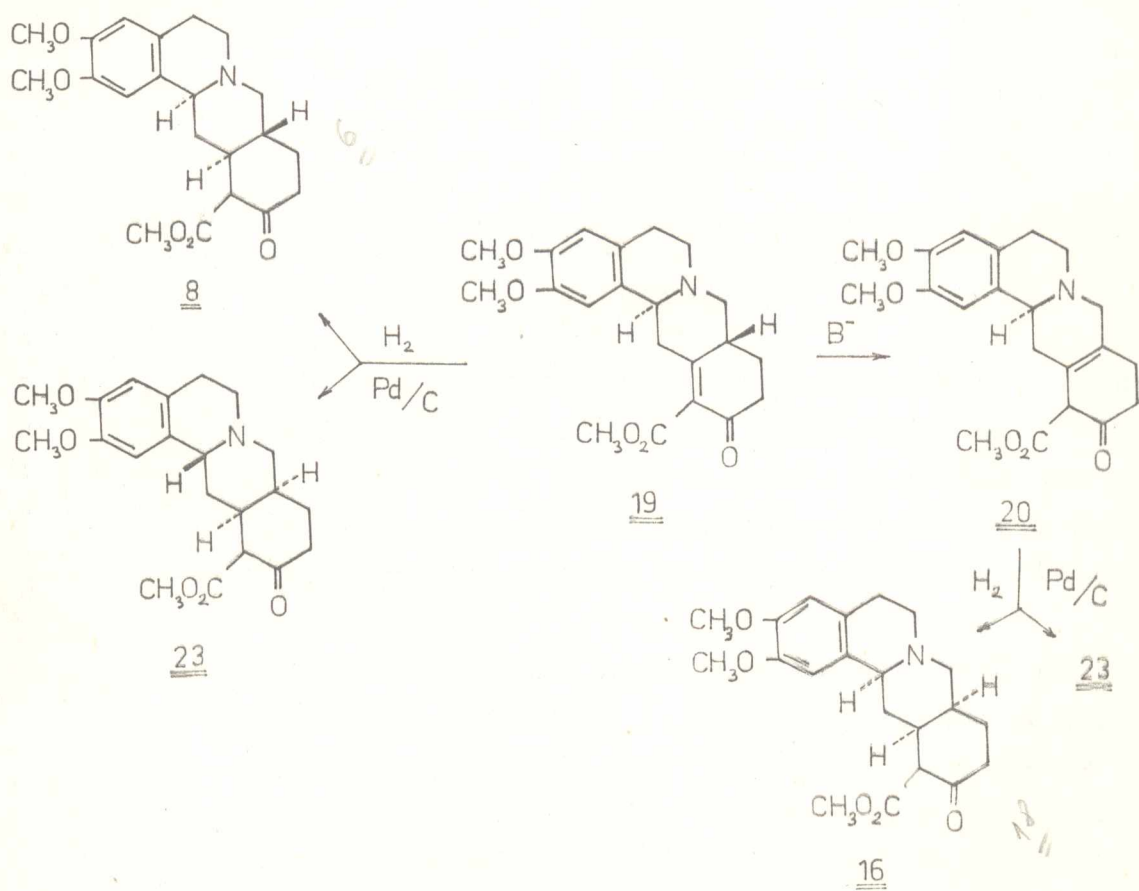
A 3a keton módosított Wittig-reakciója során csekély mennyiségben képződő normál-sorba tartozó (Z)-geometriájú 14b, valamint ennek a 3-as szénatomon epimer párja (13b) gyűrűzárása a dekonjugált 22 vegyületet szolgáltatotta



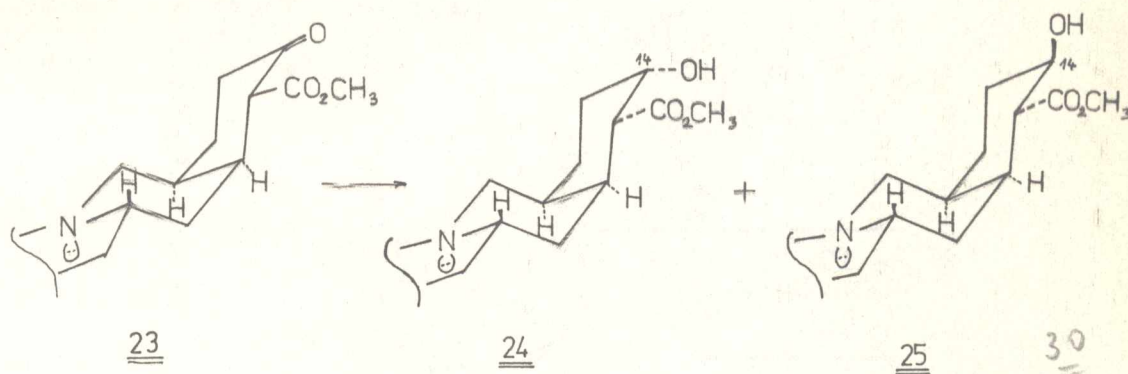
2.2. Érdekes, diagnosztikus összefüggést találtunk a berbenon-származékokban levő kettős kötés helyzete, valamint e vegyületek tömegspektrumában észlelhető jellegzetes fragmensek relatív intenzitása között. Ez az összefüggés a dehidro-johimbánok szerkezetének meghatározására is alkalmazható volt.

2.3. A 12,13-dehidro-berbán-származékok (pl. 19) katalitikus hidrogénezése során (Pd/C) normál- (8) és epiallo-vázas berbanok (23) képződnek. Kimutattuk, hogy az oldószer, az aromás, valamint a D-gyűrűben levő szubsztituensek jelentős szerepet játszanak a két izomer arányának kialakításában.

A 12,17-dehidroberbanonok (pl. 20), valamint a 21 típusu vegyületek kettős kötése C/D-cisz gyűrűkapcsolat kialakulása közben telithető. A képződő allo- (16) ill. epiallo-izomer (23) aránya a reakciókörülmények megválasztásával befolyásolható. Mivel 19 kettős kötése bázis jelenlétében a gyűrűanellációba vándorol, bármelyik vázrendszer szintézise megvalósítható egyetlen közös alapanyagból.



- 2.4. A 23 ketoészter nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal végzett redukciójával előállítottuk a 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-epiallo-johimbint (24) és ennek 14-epimerjét (25).

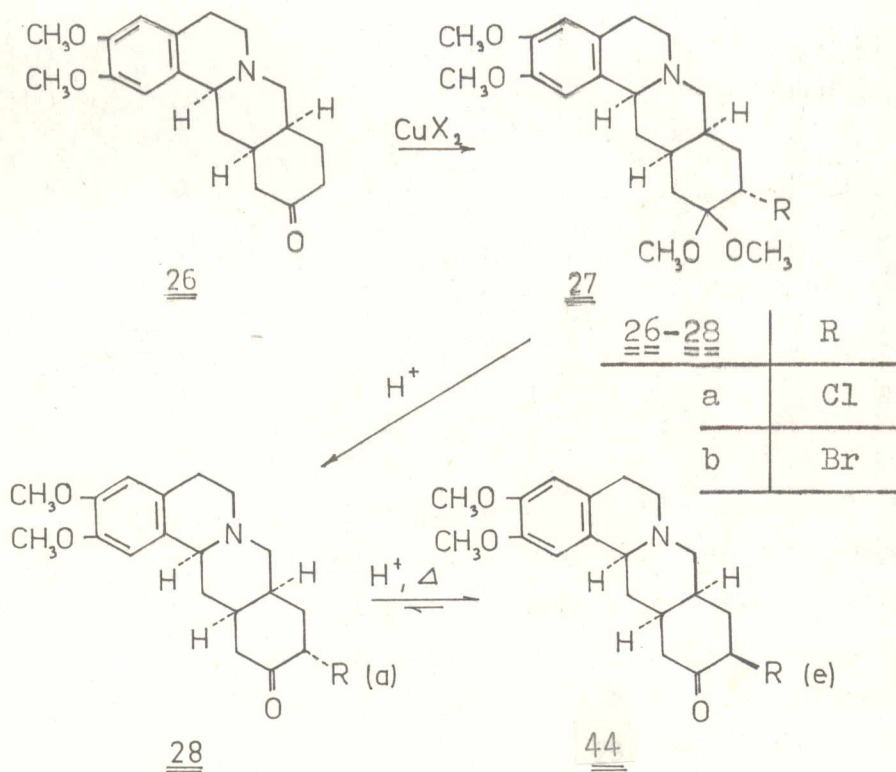


3. Halogénezett dezpirrolo-johimbinon-származékok előállítása

- 3.1. A 16 és 17 ketoészterek hidrolizisével és dekarboxilezésével nyerhető 26 allo-berbanon réz(II)-halogenidekkel jó termeléssel szolgáltatva a 28a,b halogénketálokat. Kémiai módszerekkel bizonyítottuk, hogy a halogénatom a 15-ös szénatomon található.

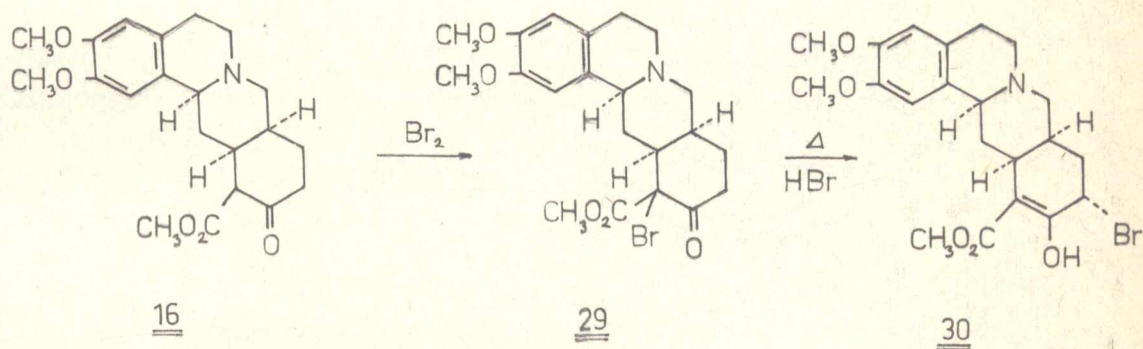
Infravörös és NMR spektroszkópia segítségével bizonyítható volt, hogy a 27a,b ketálokokban a halogénatom α -axiális állású. A ketálcsoport savas hidrolizisekor elsődleges termékként a 28a,b axiális halogénketonok képződnek, amelyek magasabb hőmér-

sékleten a 44a,b ekvatoriális halogénketonokká izomerizálhatók.



3.2. Kiváló termeléssel végrehajtható módszert dolgoztunk ki a 30 típusu γ -brómészterek előállítására. A 16 ketoészter bromozása során kvantitatív kitermeléssel nyerhető α -bróm-származék (29) α -helyzetű halogénatomja hidrogén-bromid hatására a γ -helyzetbe rendeződik át 30 képződése közben. Kimutattuk, hogy a reakció általános érvényű és alkalmazható külön-

böző konfigurációval rendelkező berbánvázás vegyületek esetében



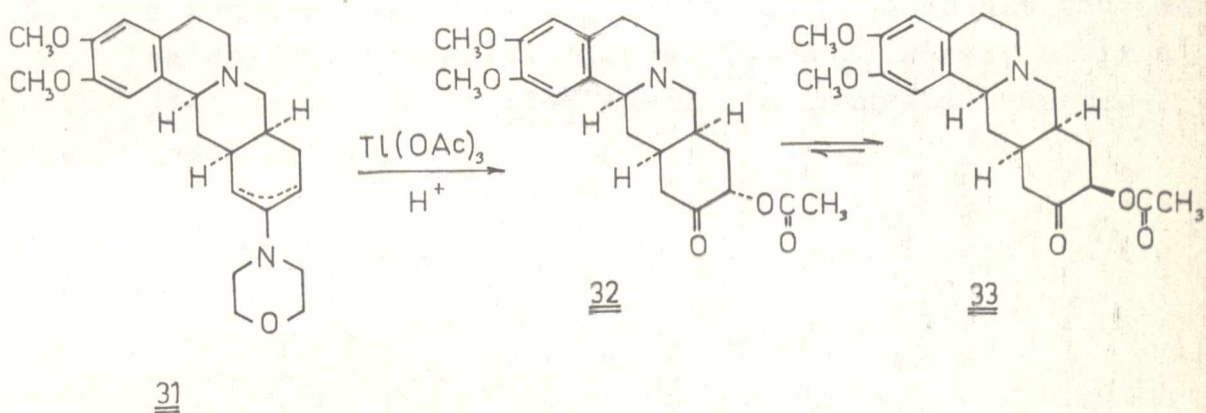
Keresztezési reakcióval, valamint más kémiai módszerekkel tisztáztuk a reakció mechanizmusát. Bizonyítottuk, hogy intermolekuláris folyamatról van szó, amely hidrogén-bromid mint specifikus katalizátor jelenlétében megy végbe és a termodinamikailag stabilabb γ -bróm-származékok egy debrómozódás és újra brómozódás eredményeként képződnek.

4. 10,11-Dimetoxi-15-aciloxi-dezpirrolo-allo-johimbinonok

szintézise

- 4.1. Vizsgáltuk az allo-berbanonból nyert 31 enamin tallium(III)-acetátos oxidációját és megállapítottuk, hogy a vizsgált reakciófeltételek mellett a vázrendszer 15-ös szénatomja oxidálódik. A reakció során a kinetikus kontroll érvényesül és először az axiális aciloxi-csoportot tartalmazó 32 képződik, a-

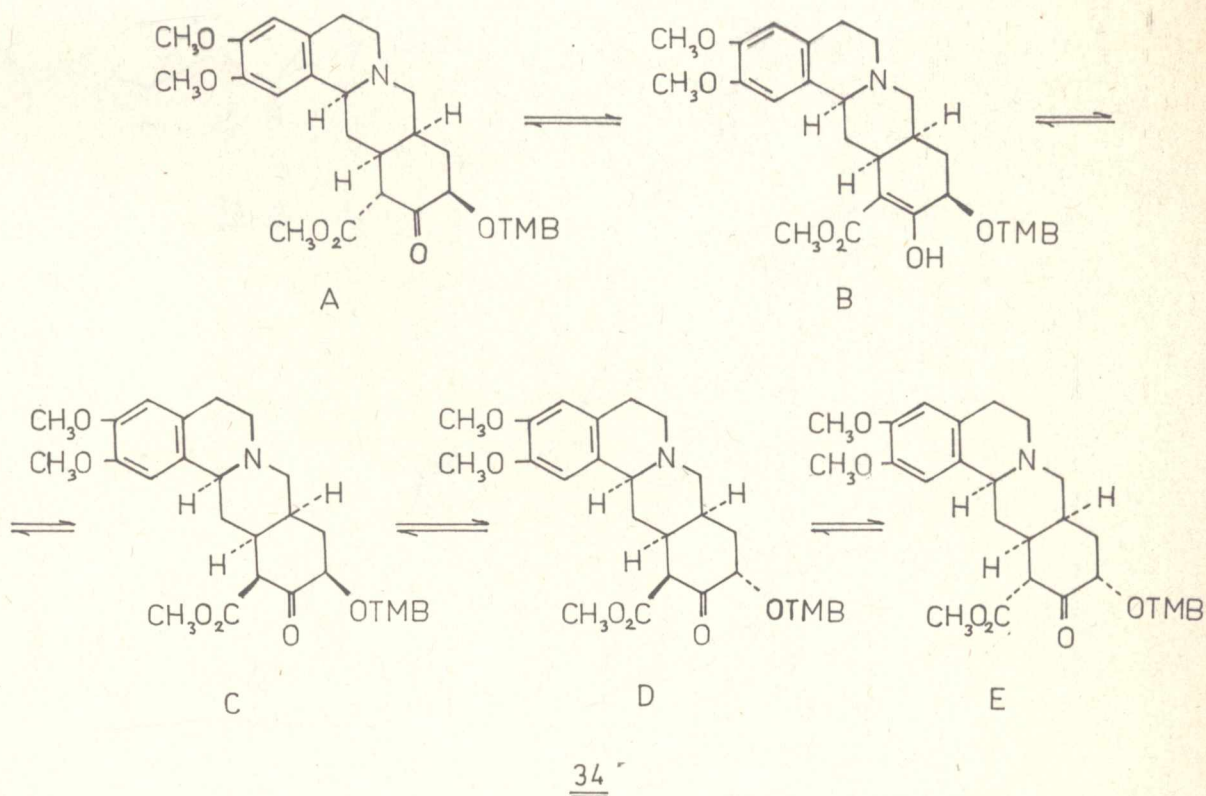
mely megfelelő körülmények között a termodinamikailag stabilisabb ekvatoriális izomerre (33) epimerizálható.



- 4.2. Több módszert sikerült kidolgozni a dimetoxi-14-oxo-15-aciloxi-allo-berbán-karbonsav-(13)-észterek előállítására: a) a 32 α -acetoxi-ke-ton metoxikarbonilezésével, b) a 16 ketoészter oxidációjával a 15-ös szénatomon, valamint c) a 30 brómszármazék halogénatomjának aciloxi-csoportra történő lecserélésével.
- 4.3. A 30 brómszármazékból kálium-trimetoxi-benzoáttal DMF-ban mintegy 80-85 %-os kitermeléssel jutottunk 34 triszubsztituált ke-tonhoz, amely közvetlen kiindulási anyagát képezi a 10-metoxi-dezpirrolo- γ -reszerpin sztereoizomereknek és alkalmas a 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin új szintézisének megvalósítására is.

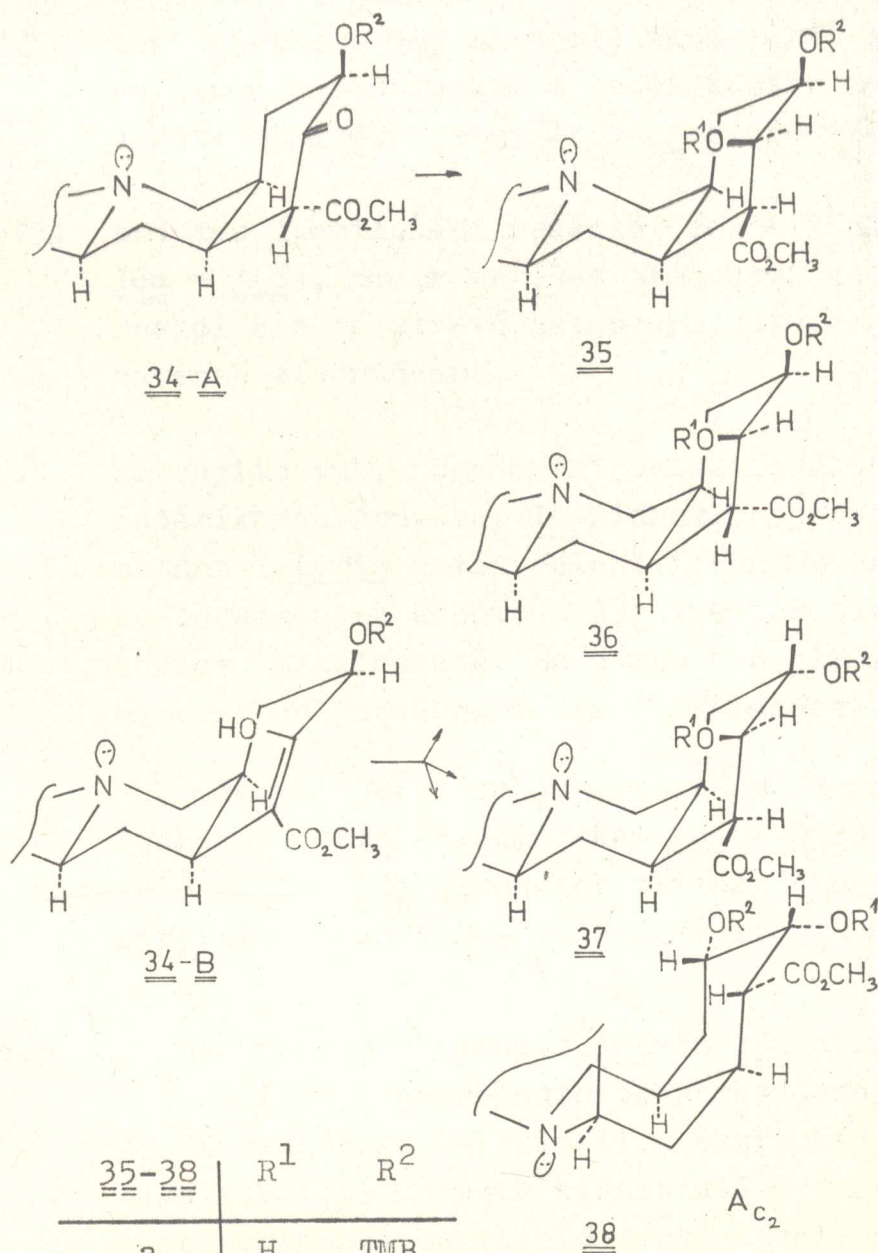
5. 10-Metoxi-dezpirrolo-reszerpin és sztereoizomerjeinek szintézise

5.1. Bizonyítottuk, hogy a 34 keton igen bonyolult tautomer és epimer egyensúlyi elegyet (34-A-E) képez, amely a 34-A keto- ill. a 34-B enolforma irányába tetszőlegesen eltolható.



A bonyolult egyensúlyi rendszer összetételének fel-
derítése a 34 redukciójával képződő alkoholok szer-
kezetének és sztereokémiájának tisztázásával volt
megvalósítható.

5.2. Amíg a 34-A ketoforma szuszpenzióban nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal végrehajtott redukciója 35a alkoholhoz vezet, addig a 34-B enolforma, valamint a 34-A homogén közegben (pl. piridinben) redukálva főtermékként 36a izomért szolgáltatott, további két sztereoizomer alkohol (37a és 38a) mellett.



A 35-38a alkoholok sztereokémiáját és konformációs viszonyait sikerült fizikai (NMR) és kémiai módszerekkel bizonyítani. Megállapítottuk, hogy a 34 keton redukciójánál elsősorban a sztérikus megközelítési kontroll érvényesül és az α -irányu támadás eredményeként 14 β -hidroxi-vegyületek (35a, 36a, 37a) képződnek.

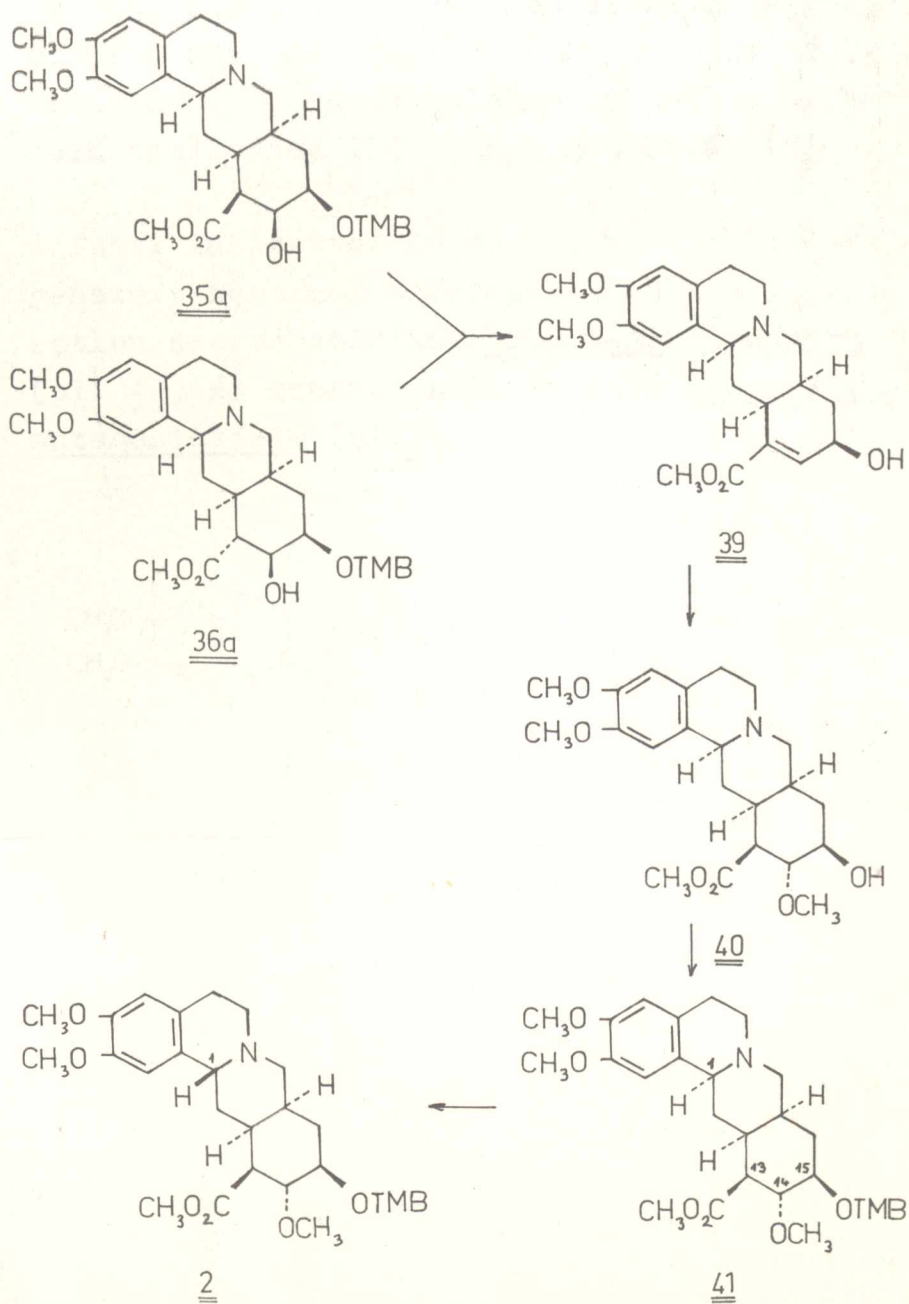
Egyetlen kivételként említhető a legkisebb mennyiségben keletkező 38a alkohol, ahol a két α -állásu szubsztituens akadályozza a redukálószer α -irányu támadását. Ez utóbbi vegyület A_{C_2} -konformációban stabilis.

- 5.3. Érdekes átacilezési reakciót észleltünk (35a \rightleftharpoons 35c; 36a \rightleftharpoons 36c), amely értékes támpontot szolgáltatott a reakcióban résztvevő két szubsztituens relatív helyzetének eldöntésére.
- 5.4. Bizonyítottuk, hogy a triszubsztituált alkoholok sztérikusan árnyékot 14-hidroxicsoportja diazometánnal Lewis-savak jelenlétében sem reagált. Hasonló körülmények között a 35c 15-hidroxicsoportja könnyen alkilezhető. Ez a reakció alkalmas az acilcsoport helyzetének gyors eldöntésére.

Uj, eddig ismeretlen 10-metoxi-dezpirrolo-1-izoreszerpin sztereoizomereket (36 - 38b) állítottunk elő a 36 - 38a alkoholok trimetiloxonium-fluoroboráttal végzett O-metilezésével.

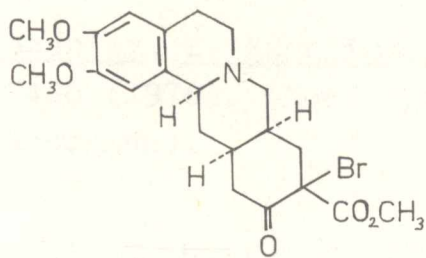
- 5.5. A főtermékként nyerhető 35a és 36a alkoholokból jó kitermeléssel végrehajtható reakcióban jutottunk a 39 γ -hidroxi- α,β -telítetlen észterhez, amelynek aktivált kettős kötésén kiváltható metanol addícióval a reszerpinnek megfelelő térkémiával rendelkező 40 vegyülethez jutottunk.

A 40 addíciós termék szabad hidroxicsoportját 3,4,5-trimetoxibenzoilkloriddal acilezve, kitűnő nyeredékkal kaptuk a 41 10-metoxi-dezpirrolo-1-izoreszerpint, amelyből az ismert oxidációs-redukciós módszer segítségével a 2 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin könnyen előállítható volt.

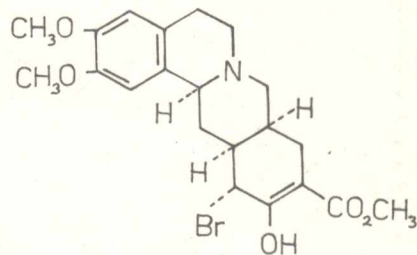


6. A farmakológiai vizsgálatok eredményei

- 6.1. A Chinoin Gyógyszergyár Farmakológiai és Toxikológiai Osztályával közösen végzett vizsgálataink során sikerült kimutatni, hogy a 3b,c és 3e ketonitrilek, ezek között is különösen a 3c igen jelentős, a phenylbutazonnal azonos nagyságrendű gyulladásgátló hatással rendelkezik. A vegyület előnye, hogy nem toxikus ($LD_{50} = 1425 \text{ mg/kg p. os}$), továbbá mentes az általában használatos, nem szteroid gyulladásgátlók ulcerogén hatásától.
sekreto-gátló
- 6.2. A fenti Intézettel közösen kimutattuk, hogy a halogénezett berbánok körében sikerült új, eddig ismeretlen szervspecifikus prostaglandinszerű anyagokat (pl. 42) és receptorszinten ható prostaglandin antagonistákat (pl. 43) előállítani.



42



43

IV. Az értekezés témaköréhez kapcsolódó publikációk,
szabadalmak és előadások

- 1.) L. Szabó, L. Tőke, K. Honty, Cs. Szántay:
Tetrahedron Letters 1966, 2975 (Synthesis of
2,3-disubstituted hexahydro-benzo[a]quinolizines
and octahydro-indolo[2,3-a]quinoxolines).
- 2.) L. Szabó, K. Honty, L. Tőke, I. Tóth, Cs. Szántay:
Chem. Ber. 105 3215 (1972). (Untersuchungen über
Verbindungen mit Berban-Gerüst I. Synthese von
Dimethoxy-despyrrolo-yohimbin und Dimethoxy-
-despyrrolo- β -yohimbine).
- 3.) Szabó L., Tőke L., Szántay Cs.: Eljárás farmakológiai-
gailag hatásos allo-berbanvázas vegyületek elő-
állítására. Magyar Szabadalom 155.959. (1970).
- 4.) Cs. Szántay, É. Szentirmay, L. Szabó: Tetrahedron
Letters 1974 3725. (Revised Structure of Ancorine).
- 5.) Cs. Szántay, É. Szentirmay, L. Szabó: Chem. Ber.
109 2420 (1976). (Konstitution und Synthese des
(\pm)-Ankorins).
- 6.) L. Szabó, K. Honty, L. Tőke, Cs. Szántay:
Chem. Ber. 105 3231 (1972). (Untersuchungen
über Verbindungen mit Berban-Gerüst II. Auf-
bau des allo-Berban und epiallo-Berban-Gerüst).

2

- 7.) Szántay Cs., Szabó L., Tóth I., Tőke L., Virágh S.:
Eljárás gyulladásgátló benzo[a]kinolizin-származé-
kok előállítására. Magyar Szabadalmi bejelentés
CI-1514. 1974.

3

- 8.) Szántay Cs., Szabó L., Tóth I., Tőke L., Virágh S.:
Eljárás gyulladásgátló benzo[a]kinolizin-származé-
kok előállítására. Magyar Szabadalmi bejelentés
CI-1603. 1975.

- 9.) L. Tőke, K. Honty, L. Szabó, G. Blaskó, Cs. Szántay:
J. Org. Chem. 38, 2496 (1973). (Total synthesis of
alloyohimbine, α -yohimbine and their epimers.
Revised structure of natural alloyohimbine).

- 10.) L. Tőke, Zs. Gombos, G. Blaskó, L. Szabó, K. Honty,
J. Tamás, Cs. Szántay: J. Org. Chem. 38, 2501 (1973).
(An alternative route to alloyohimbine alkaloids).

4

- 11.) L. Szabó, I. Tóth, K. Honty, L. Tőke, Cs. Szántay:
Chem. Ber. 109, 1724 (1976). (Untersuchungen über
Verbindungen mit Berban-Gerüst, III. Regiospeci-
fische Synthese der Dezpyrroloyohimbinone durch
Dieckmann-Kondensationen von ungesättigten Estern).

- 12.) Cs. Szántay, K. Honty, L. Tőke, L. Szabó:
Chem. Ber. 109, 1737 (1976). (Über die einfache
Synthese der Yohimbinalkaloiden).

5

- 13.) Szántay Cs., Szabó L., Tóth I., Tőke L., Virágh S.:
Eljárás halogénezett berbanok előállítására.
Magyar szabadalmi bejelentés: CI-1533. 1974.

109 33 90 (1976)

- 14.) L. Szabó, I. Tóth, P. Kolonits, L. Tőke, Cs. Szántay:
Chem. Ber. ~~(Erscheinung unter; Redakt. Nr. 430/1976).~~
(Untersuchungen über Verbindungen mit Berban-Gerüst
IV. Über die Herstellung von halogenierten Des-
pyrroloyohimbon Derivaten mit prostaglandinartiger
und prostaglandin-antagonistischer Wirkung).

Webbs Ann. Chem. 1977 634

- 15.) L. Szabó, I. Tóth, L. Tőke, Cs. Szántay:
¹⁹⁷⁷
~~Annalen der Chemie (megjelenés alatt)~~ (Synthese
 von Dimethoxy-15-acyloxy-dezpyrrolo-alloyohimbinone).

Liebigs Ann. Chem. 1977 642

- 16.) L. Szabó, I. Tóth, L. Tőke, J. Tamás, Cs. Szántay:
~~Annalen der Chemie (megjelenés alatt).~~ (Neue
Synthese von 10-Methoxy-despyrrolo-reserpin und
seinen Stereoisomeren).

C1-1751 Elyard 12.3.4.6.7 elements

Előadások:

Elaphs 1.2.3.4.6.7 hevelatus
116xH - benda | zimbabwen namu-rol
dialysena

- 1.) Szabó L., Tőke L., Szántay Cs.: MTA Szerves Kémiai Bizottság előadó ülése, 1967
(Allo-berbánvázas vegyületek szintézise).
- 2.) Szabó L., Tóth I., Tőke L., Honty K., Szántay Cs.: Vegyészkonferencia, Debrecen, 1971. (A berbánváz D-gyűrűjének kialakítása és sztereokémiája).
- 3.) Szabó L., Tőke L.: MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság ülése 1970 (A reszerpin szintézisére irányuló kísérletek).
- 4.) Szabó L., Tóth I., Tőke L., Honty K., Szántay Cs.: MTA Szerves Kémiai Bizottság előadó ülése, 1973.
(A 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin szintézise).

- 3 5.) Szabó L., Tóth I., Tőke L., Szántay Cs.:
MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság ülése, 1974.
(Ujabb eredmények a 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin
szintézisével kapcsolatban).

4

Pecs

5)

Debrecen

6)

Alkaloidkémiai